

# BEST AVAILABLE COPY

**PCT**

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 31/715, 7/48, 7/42</b>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/40082</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>17. September 1998 (17.09.98)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP98/01202</b>		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>4. März 1998 (04.03.98)</b>		
(30) Prioritätsdaten: <b>197 10 368.5 13. März 1997 (13.03.97) DE</b>		<b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Mit geänderten Ansprüchen.</i>
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): <b>HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE]; Henkelstrasse 67, D-40589 Düsseldorf (DE).</b>		
(72) Erfinder; und		
(75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): <b>GRIESBACH, Ute [DE/DE]; Ludolfstrasse 13, D-40597 Düsseldorf (DE). WIEMANN, Elke [DE/DE]; Sternbuschweg 174, D-47057 Duisburg (DE). EGGENSPERGER, Heinz [DE/DE]; Alsterallee 13, D-22397 Hamburg (DE).</b>		

(54) Title: THE USE OF WATER-SOLUBLE  $\beta$ -GLUCANS AS ACTIVE SUBSTANCES IN THE PRODUCTION OF THERAPEUTIC AGENTS IN SKIN TREATMENT

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON WASSERLÖSLICHEN  $\beta$ -GLUCANEN ALS WIRKSTOFFE ZUR HERSTELLUNG VON THERAPEUTISCHEN MITTELN ZUR HAUTBEHANDLUNG

## (57) Abstract

The invention relates to the use of water-soluble  $\beta$ -glucans as active substances in the production of therapeutic agents in skin treatment. Said agents strengthen the immune system of the skin and counteract wrinkling and can be used to prevent scaling and psoriasis. Said agents can also be used to produce sun-screening agents.

## (57) Zusammenfassung

Vorgeschlagen wird die Verwendung von wasserlöslichen  $\beta$ -Glucanen als Wirkstoffe zur Herstellung von therapeutischen Mitteln zur Hautbehandlung. Die Mittel stärken das Immunsystem der Haut, wirken der Faltenbildung entgegen und können auch gegen Schuppenflechte und Psoriasis eingesetzt werden. Ein weiteres Einsatzgebiet besteht in ihrer Verwendung zur Herstellung von Sonnenschutzmitteln.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun			PT	Portugal		
CN	China	KR	Republik Korea	RO	Rumänien		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SG	Singapur		
EE	Estland	LR	Liberia				

## **Verwendung von wasserlöslichen $\beta$ -Glucanen als Wirkstoffe zur Herstellung von therapeutischen Mitteln zur Hautbehandlung**

---

### **Gebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft die Verwendung von wasserlöslichen  $\beta$ -Glucanen als Wirkstoffe zur Bekämpfung der Faltenbildung in der Haut sowie von Hauterkrankungen wie beispielsweise Schuppenflechte, Psoriasis oder UV-Erythemen.

### **Stand der Technik**

Die altersbedingte Faltenbildung wird durch den Abbau von verschiedenen Makromolekülen wie beispielsweise Elastin und Kollagen hervorgerufen, für den Elastasen im Stratum corneum verantwortlich sind. Auch eine Vielzahl von entzündlichen Hauterkrankungen, wie beispielsweise Schuppenflechte oder UV-Erytheme, lassen sich ursächlich mit einer erhöhten Elastasekonzentration in den oberen Hautschichten in Verbindung bringen [vgl. R.Voegeli et al. in *Cosm.Toil.* **111**, 51 (1996)].

Der Faltenbildung in der Haut wird in der Regel nicht durch physiologisch wirksame Prinzipien, sondern durch kosmetische Mittel entgegengewirkt. Viele sogenannte „Antiaging Produkte“ enthalten mit Wasser oder wässrigen Wirkstoffen beladene Liposomen, die durch die Fettschicht der Haut in die Epidermis gelangen, sich dort allmählich auflösen und durch die kontinuierliche Wasserabgabe die Hautvertiefungen füllen und den Feuchtigkeitsgehalt der Haut regulieren. Dieser Effekt stellt jedoch keine Bekämpfung der Ursachen dar, sondern hat lediglich einen sogenannten „repair effect“, der zudem nur über eine kurze Zeit andauert.

Im Gegensatz zu dieser rein kosmetischen Anwendung dienen der Bekämpfung der Schuppenflechte beispielsweise cytostatische Wirkstoffe, wie etwa Selensulfid, Cadmiumsulfid, Zinkpyrithione oder Corticosteroide, deren medizinische Wirkung z.B. auf einer Reduzierung der Mitoseaktivität in der Basalmembran beruht. Wegen der bekannten Nebenwirkungen sollten diese Stoffe jedoch nicht über längere Zeiträume eingesetzt werden. Weiterhin lässt sich die Schuppenflechte durch antiseptische Wirkstoffe,

wie beispielsweise Selenoxid, Salicylsäure, Pyrithionderivate, Hexachlorophen oder quartäre Ammoniumverbindungen bzw. durch zellösende und entfettende Wirkstoffe wie beispielsweise Benzoylperoxid oder Teerextrakte lindern, jedoch nicht heilen.

Auch die Verwendung von speziellen Polysacchariden als Mittel gegen die Hautalterung ist aus dem Stand der Technik bekannt. So wird beispielsweise in der Patentschrift US 5,223,491 vorgeschlagen, ein carboxymethyliertes  $\beta$ -1,3-Glucan, das aus dem Hefepilz *Saccharomyces cerevisiae* extrahiert wurde, für die topische Anwendung einzusetzen. Das Glucan ist jedoch wasserunlöslich und kann daher nur mit großen Schwierigkeiten formuliert werden.

Aus der deutschen Offenlegungsschrift DE-OS 2604481 (Ajinomoto) ist der Einsatz von glucanhaltigen Präparaten als Antitumormittel bekannt. In der europäischen Patentanmeldung EP-A1 0463540 (Taito) wird über den Einsatz von Glucanen gegen Viren berichtet. Gemäß der Lehre der beiden Druckschriften DE-A1 3744345 (Lomapharm) und EP-B1 0175667 (Larm) eignen sich Glucane zur Stimulation der Makrophagenaktivität. Die pharmazeutische Wirkung verschiedener Glucane ist des weiteren aus den beiden europäischen Patentanmeldungen EP-A1 0045338 (Debat) und EP-A1 0561408 (Kaken) bekannt. Lösliche phosphorylierte Glucane sind schließlich Gegenstand der europäischen Patentschrift EP-B1 0232405 (Tulane Educational Fund).

Aus dem Stand der Technik sind also für die Glättung der Haut und die Stärkung der Barrierefunktion, sei es aus kosmetischer oder medizinischer Sicht, sehr unterschiedliche Lösungen bekannt, die jeweils aber nur eine Teilaufgabe lösen und zudem noch mit starken Nebenwirkungen verbunden sein können. Die komplexe Aufgabe der Erfindung hat demnach darin bestanden, Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen, die gleichzeitig gegen die Faltenbildung in der Haut (kosmetische Wirkung) und Hauterkrankungen (medizinische Wirkung) eingesetzt werden können und dabei eine hohe dermatologische und toxikologische Verträglichkeit besitzen.

### Beschreibung der Erfindung

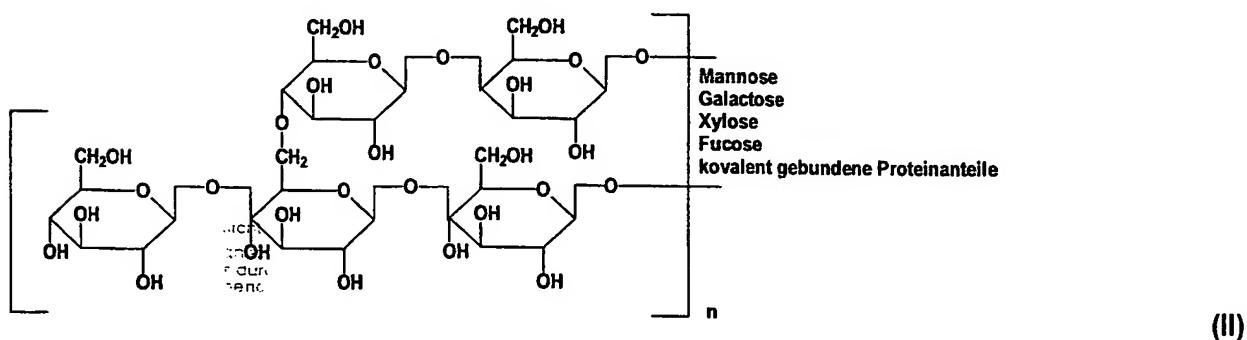
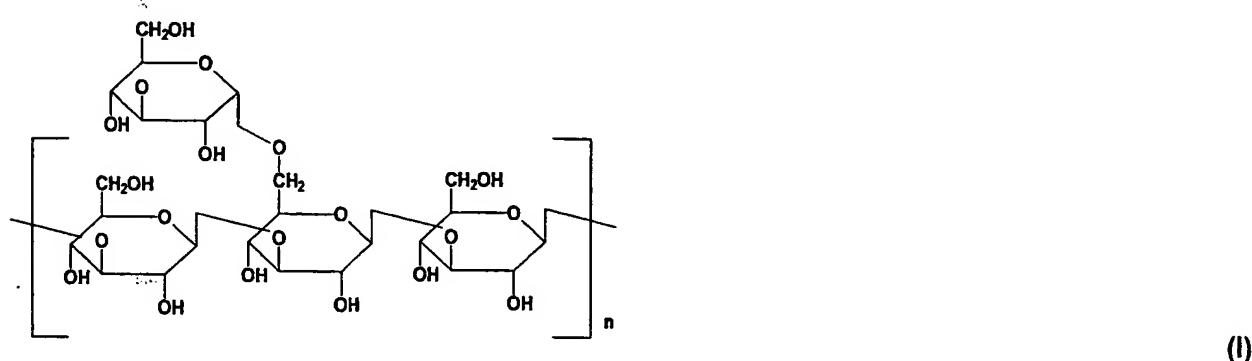
Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von wasserlöslichen  $\beta$ -Glucanen als Wirkstoffe zur Herstellung von therapeutischen Mitteln zur Hautbehandlung, insbesondere zur Herstellung von Mitteln, die gleichzeitig der Hautalterung und Faltenbildung sowie Erythemen entgegenwirken. Durch einen signifikanten Beitrag zum UV-Schutz eignen sich die  $\beta$ -Glucane vor allem auch für den Einsatz in Sonnenschutzmitteln.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß wasserlösliche  $\beta$ -Glucane, vorzugsweise solche, die durch Extraktion von Basidiomyceten und/oder Ascomyceten erhalten werden, in den Langerhans-Zellen der

tieferen Hautschichten eine Immunmodulation hervorrufen, durch die spezielle Cytokine produziert werden.  $\beta$ -Glucane sind zudem toxikologisch unbedenklich.

### Wasserlösliche $\beta$ -Glucane

Unter der Bezeichnung Glucane werden Homopolysaccharide auf Basis der Glucose verstanden. Je nach sterischer Verknüpfung unterscheidet man zwischen  $\beta$ -1,3-,  $\beta$ -1,4- und  $\beta$ -1,6-Glucanen.  $\beta$ -1,3-Glucane weisen meist eine helicale Struktur auf, während Glucane mit einer 1,4-Verknüpfung im allgemeinen eine lineare Struktur besitzen. Die  $\beta$ -Glucane der Erfindung lassen sich beispielsweise durch Extraktion höherer Pilze, wie beispielsweise den Basidiomyceten *Schizophyllum Commune* oder *Conolosus versicolor* oder durch Extraktion von Schlauchpilzen, wie z.B. Ascomyceten vom Typ *Sclerotium glucanum* herstellen. In diesen Fällen werden technische Gemische von unsubstituierten  $\beta$ -1,3-,  $\beta$ -1,4- und  $\beta$ -1,6-Glucanen erhalten, die über eine ausgezeichnete Wasserlöslichkeit verfügen. Typische Beispiele für geeignete wasserlösliche  $\beta$ -Glucangemische sind Schizophyllan (I) und Krestin (II).



Besonders bevorzugt ist der Einsatz von  $\beta$ -Glucanen bzw. deren technischen Gemischen, die einen Anteil von mindestens 50, vorzugsweise 60 bis 100 und insbesondere 70 bis 90 Gew.-% einer  $\beta$ -1,3-Grundstruktur aufweisen. Weiterhin vorteilhaft ist, wenn die Glucane eine Tripelhelix-Feinstruktur und

Molekulargewichte im Bereich oberhalb von 50.000, vorzugsweise 100.000 bis 1.000.000 Dalton besitzen. Weiterhin vorteilhaft kann es sein, wenn man Glucane einsetzt, die am C-6 eine Verzweigung, vorzugsweise mit einem weiteren Saccharid wie beispielsweise Glucose, Arabinose oder Xylose aufweisen.

Die Extraktion der Pilze kann in an sich bekannter Weise nach den Verfahren des Stands der Technik erfolgen und verlangt vom Fachmann nicht erfinderisch tätig zu werden, zumal beispielsweise Extrakte auf Basis verschiedener Hefepilze unter der Bezeichnung „CM-Glucan“ im Handel erhältlich sind. Üblicherweise werden die Extrakte als wässrige oder wässrig-alkoholische Lösungen mit einem Aktivsubstanzgehalt im Bereich von 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,5 bis 3 eingesetzt.

### Gewerbliche Anwendbarkeit

Im Sinne der Erfindung können die wasserlöslichen  $\beta$ -Glucane als Wirkstoffe zur Herstellung von kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt werden. Typische Beispiele für solche Mittel sind Hautpflegemittel wie beispielsweise Antifaltencremes, Anticellulitiscremes oder Sonnenschutzlototionen sowie Salben zur Behandlung von Hauterkrankungen wie beispielsweise Cradle Cap, Schuppenflechte, Seborrhoische Dermatitis, Seborrhoe Sicca, Seborrhoe Oleosa, Psoriasis vulgaris, Ichtyosen oder UV-Erythemen. Üblicherweise können die wasserlöslichen  $\beta$ -Glucane in Mengen von 0,0001 bis 5, vorzugsweise 0,001 bis 1 und insbesondere 0,01 bis 0,1 Gew.-% - bezogen auf die Mittel - eingesetzt werden.

Die Zubereitungen können in untergeordneten Mengen mit den anderen Inhaltsstoffen kompatible anionische, nichtionische, kationische und/oder amphotere bzw. zwitterionische Tenside enthalten. Typische Beispiele für **anionische Tenside** sind Seifen, Alkylbenzolsulfonate, Alkansulfonate, Olefinsulfonate, Alkylethersulfonate, Glycerinethersulfonate,  $\alpha$ -Methyl-estersulfonate, Sulfofettsäuren, Alkylsulfate, Fettalkoholethersulfate, Glycerinethersulfate, Hydroxymischethersulfate, Monoglycerid-(ether)sulfate, Fettsäureamid(ether)sulfate, Mono- und Dialkylsulfosuccinate, Mono- und Dialkylsulfosuccinamate, Sulfotriglyceride, Amidseifen, Ethercarbonsäuren und deren Salze, Fettsäureisethionate, Fettsäuresarcosinate, Fettsäuretauride, N-Acylaminosäuren wie beispielsweise Acyllactylate, Acyltartrate, Acylglutamate und Acylaspartate, Alkyloligoglucosidsulfate, Proteinfettsäurekondensate (insbesondere pflanzliche Produkte auf Weizenbasis) und Alkyl(ether)phosphate. Sofern die anionischen Tenside Polyglycoletherketten enthalten, können diese eine konventionelle, vorzugsweise jedoch eine eingeengte Homologenverteilung aufweisen. Typische Beispiele für **nichtionische Tenside** sind Fettalkoholpolyglycolether, Alkylphenolpolyglycolether, Fettsäurepolyglycolester, Fettsäureamidpolyglycolether, Fettaminpolyglycolether, alkoxylierte Triglyceride, Mischether bzw. Mischformale, Alk(en)yloligo-

glykoside, Fettsäure-N-alkylglucamide, Proteinhydrolysate (insbesondere pflanzliche Produkte auf Weizenbasis), Polyolfettsäureester, Zuckerester, Sorbitanester, Polysorbate und Aminoxide. Sofern die nichtionischen Tenside Polyglycoletherketten enthalten, können diese eine konventionelle, vorzugsweise jedoch eine eingeengte Homologenverteilung aufweisen. Typische Beispiele für **kationische Tenside** sind quartäre Ammoniumverbindungen und Esterquats, insbesondere quaternierte Fettsäuretriaalkanolaminestersalze. Typische Beispiele für **amphotere bzw. zwitterionische Tenside** sind Alkylbetaine, Alkylamidobetaine, Aminopropionate, Aminoglycinate, Imidazoliniumbetaine und Sulfo-betaine. Bei den genannten Tensiden handelt es sich ausschließlich um bekannte Verbindungen. Hinsichtlich Struktur und Herstellung dieser Stoffe sei auf einschlägige Übersichtsarbeiten beispielsweise J.Falbe (ed.), "Surfactants in Consumer Products", Springer Verlag, Berlin, 1987, S. 54-124 oder J.Falbe (ed.), "Katalysatoren, Tenside und Mineralöladditive", Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, S. 123-217 verwiesen.

Ferner können die Mittel als weitere Hilfs- und Zusatzstoffe Ölkörper, Emulgatoren, Überfettungsmittel, Stabilisatoren, Wachse, Konsistenzgeber, Verdickungsmittel, Kationpolymere, Siliconverbindungen, biogene Wirkstoffe, Antischuppenmittel, Filmbildner, Konservierungsmittel, Hydrotrope, Solubilisatoren, UV-Lichtschutzfilter, Farb- und Duftstoffe enthalten.

Als **Ölkörper** kommen beispielsweise Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>-Fettsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>-Fettalkoholen, Ester von verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub>-Carbonsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>-Fettalkoholen, Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Dimerdiol oder Trimertriol) und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Fettsäuren, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclo-hexane, Guerbetcarbonate, Dialkylether, Siliconöle und/oder aliphatische bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe in Betracht.

Als **Emulgatoren** kommen beispielsweise nichtionogene Tenside aus mindestens einer der folgenden Gruppen in Frage:

- (1) Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/ oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen und an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe;
- (2) C<sub>12/18</sub>-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an Glycerin;
- (3) Glycerinmono- und -diester und Sorbitanmono- und -diester von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und deren Ethylenoxid-anlagerungsprodukte;

- (4) Alkylmono- und -oligoglycoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest und deren ethoxylierte Analoga;
- (5) Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (6) Polyol- und insbesondere Polyglycerinester wie z.B. Polyglycerinpolyricinoleat oder Polyglycerinpoly-12-hydroxystearat. Ebenfalls geeignet sind Gemische von Verbindungen aus mehreren dieser Substanzklassen;
- (7) Anlagerungsprodukte von 2 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (8) Partialester auf Basis linearer, verzweigter, ungesättigter bzw. gesättigter C<sub>12/22</sub>-Fettsäuren, Ricinolsäure sowie 12-Hydroxystearinsäure und Glycerin, Polyglycerin, Pentaerythrit, Dipentaerythrit, Zuckeralkohole (z.B. Sorbit) sowie Polyglucoside (z.B. Cellulose);
- (9) Trialkylphosphate;
- (10) Wollwachsalkohole;
- (11) Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;
- (12) Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol gemäß **DE-PS 11 65 574** sowie
- (13) Polyalkylenglycole.

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettalkohole, Fettsäuren, Alkylphenole, Glycerinmono- und -diester sowie Sorbitanmono- und -diester von Fettsäuren oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar. Es handelt sich dabei um Homologengemische, deren mittlerer Alkoxylierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht. C<sub>12/18</sub>-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von Ethylenoxid an Glycerin sind aus **DE-PS 20 24 051** als Rückfettungsmittel für kosmetische Zubereitungen bekannt.

C<sub>8/18</sub>-Alkylmono- und oligoglycoside, ihre Herstellung und ihre Verwendung als oberflächenaktive Stoffe sind beispielsweise aus US 3,839,318, US 3,707,535, US 3,547,828, DE-OS 1943689, DE-OS 2036472 und DE-A1 3001064 sowie EP-A 0077167 bekannt. Ihre Herstellung erfolgt insbesondere durch Umsetzung von Glucose oder Oligosacchariden mit primären Alkoholen mit 8 bis 18 C-Atomen. Bezuglich des Glycosidrestes gilt, daß sowohl Monoglycoside, bei denen ein cyclischer Zuckerrest glycosidisch an den Fettalkohol gebunden ist, als auch oligomere Glycoside mit einem Oligomerisationsgrad bis vorzugsweise etwa 8 geeignet sind. Der Oligomerisationsgrad ist dabei ein statistischer Mittelwert, dem eine für solche technischen Produkte übliche Homogenverteilung zugrunde liegt.

Weiterhin können als Emulgatoren zwitterionische Tenside verwendet werden. Als zwitterionische Tenside werden solche oberflächenaktiven Verbindungen bezeichnet, die im Molekül mindestens eine quartäre Ammoniumgruppe und mindestens eine Carboxylat- und eine Sulfonatgruppe tragen. Besonders geeignete zwitterionische Tenside sind die sogenannten Betaine wie die N-Alkyl-N,N-

dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosalkyldimethylammoniumglycinat, N-Acylamino-propyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosacylaminopropyldimethylammoniumglycinat, und 2-Alkyl-3-carboxymethyl-3-hydroxyethylimidazoline mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl- oder Acylgruppe sowie das Kokosacylaminooethylhydroxyethylcarboxymethylglycinat. Besonders bevorzugt ist das unter der CTFA-Bezeichnung *Cocamidopropyl Betaine* bekannte Fettsäureamid-Derivat. Ebenfalls geeignete Emulgatoren sind ampholytische Tenside. Unter ampholytischen Tensiden werden solche oberflächenaktiven Verbindungen verstanden, die außer einer C<sub>8/18</sub>-Alkyl- oder -Acylgruppe im Molekül mindestens eine freie Aminogruppe und mindestens eine -COOH- oder -SO<sub>3</sub>H-Gruppe enthalten und zur Ausbildung innerer Salze befähigt sind. Beispiele für geeignete ampholytische Tenside sind N-Alkylglycine, N-Alkylpropionsäuren, N-Alkylaminobuttersäuren, N-Alkyliminodipropionsäuren, N-Hydroxyethyl-N-alkylamidopropylglycine, N-Alkytaurine, N-Alkylsarcosine, 2-Alkylaminopropionsäuren und Alkylaminoessigsäuren mit jeweils etwa 8 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe. Besonders bevorzugte ampholytische Tenside sind das N-Kokosalkylaminopropionat, das Kokosacylaminooethylaminopropionat und das C<sub>12/18</sub>-Acylsarcosin. Neben den ampholytischen kommen auch quartäre Emulgatoren in Betracht, wobei solche vom Typ der Esterquats, vorzugsweise methylquaternierte Difettsäuretriethanolaminester-Salze, besonders bevorzugt sind.

Als Überfettungsmittel können Substanzen wie beispielsweise Lanolin und Lecithin sowie polyethoxilierte oder acyierte Lanolin- und Lecithinderivate, Polyolfettsäureester, Monoglyceride und Fettsäurealkanolamide verwendet werden, wobei die letzteren gleichzeitig als Schaumstabilisatoren dienen. Als Konsistenzgeber kommen in erster Linie Fettalkohole mit 12 bis 22 und vorzugsweise 16 bis 18 Kohlenstoffatomen in Betracht. Bevorzugt ist eine Kombination dieser Stoffe mit Alkyloligoglucosiden und/oder Fettsäure-N-methylglucamiden gleicher Kettenlänge und/oder Polyglycerinpoly-12-hydroxystearaten. Geeignete Verdickungsmittel sind beispielsweise Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginate und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, ferner höhermolekulare Polyethylenglycolmono- und -diester von Fettsäuren, Polyacrylate, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon, Tenside wie beispielsweise ethoxylierte Fettsäureglyceride, Ester von Fettsäuren mit Polyolen wie beispielsweise Pentaerythrit oder Trimethylolpropan, Fettalkoholethoxylate mit eingeengter Homologenverteilung oder Alkyloligoglucoside sowie Elektrolyte wie Kochsalz und Ammoniumchlorid.

Geeignete kationische Polymere sind beispielsweise kationische Cellulosederivate, kationische Stärke, Copolymere von Diallylammoniumsalzen und Acrylamiden, quaternierte Vinylpyrrolidon/Vinylimidazol-Polymere wie z.B. Luviquat® (BASF AG, Ludwigshafen/ FRG), Kondensationsprodukte von Polyglycolen und Aminen, quaternierte Kollagenpolypeptide wie beispielsweise Lauryldimonium hydroxypropyl hydrolyzed collagen (Lamequat®L, Grünau GmbH), quaternierte Weizenpolypeptide, Polyethylenimin, kationische Siliconpolymere wie z.B. Amidomethicone oder Dow Corning, Dow Corning Co./US, Copolymere der Adipinsäure und Dimethylaminohydroxypropyldiethyltrimamin

(Cartaretine®, Sandoz/CH), Polyaminopolyamide wie z.B. beschrieben in der FR-A 22 52 840 sowie deren vernetzte wasserlöslichen Polymere, kationische Chitinderivate wie beispielsweise quaterniertes Chitosan, gegebenenfalls mikrokristallin verteilt, Kondensationsprodukte aus Dihalogenalkylen wie z.B. Dibrombutan mit Bisdiethylaminen wie z.B. Bis-Dimethylamino-1,3-propan, kationischer Guar-Gum wie z.B. Jaguar® CBS, Jaguar® C-17, Jaguar® C-16 der Celanese/US, quaternierte Ammoniumsalz-Polymeren wie z.B. Mirapol® A-15, Mirapol® AD-1, Mirapol® AZ-1 der Miranol/US.

Geeignete **Siliconverbindungen** sind beispielsweise Dimethylpolysiloxane, Methyl-phenylpolysiloxane, cyclische Silicone sowie amino-, fettsäure-, alkohol-, polyether-, epoxy-, fluor- und/oder alkylmodifizierte Siliconverbindungen, die bei Raumtemperatur sowohl flüssig als auch harzförmig vorliegen können. Typische Beispiele für **Fette** sind Glyceride, als **Wachse** kommen u.a. Bienenwachs, Paraffinwachs oder Mikrowachse gegebenenfalls in Kombination mit hydrophilen Wachsen, z.B. Cetylstearylalkohol in Frage. Als **Perlglanzwachse** können insbesondere Mono- und Difettsäureester von Polyalkylen-glycolen, Partialglyceride oder Ester von Fettalkoholen mit mehrwertigen Carbonsäuren bzw. Hydroxycarbonsäuren verwendet werden. Als **Stabilisatoren** können Metallsalze von Fettsäuren wie z.B. Magnesium-, Aluminium- und/oder Zinkstearat eingesetzt werden. Unter **biogenen Wirkstoffen** sind beispielsweise Bisabolol, Allantoin, Phytantriol, Panthenol, AHA-Säuren, Pflanzenextrakte und Vitaminkomplexe zu verstehen. Als **Antischuppenmittel** können Climbazol, Octopirox und Zink-pyrethion eingesetzt werden. Gebräuchliche **Filmbildner** sind beispielsweise Chitosan, mikrokristallines Chitosan, quaterniertes Chitosan, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Polymeren der Acrylsäurereihe, quaternäre Cellulose-Derivate, Kollagen, Hyaluronsäure bzw. deren Salze und ähnliche Verbindungen. Zur Verbesserung des Fließverhaltens können ferner **Hydrotrope** wie beispielsweise Ethanol, Isopropylalkohol, Propylenglycol oder Glucose eingesetzt werden. Als **Konservierungsmittel** eignen sich beispielsweise Phenoxyethanol, Formaldehydlösung, Parabene, Pentandiol oder Sorbinsäure.

Typische Beispiele für **UV-Lichtschutzfilter** sind 4-Aminobenzoësäure sowie ihre Ester und Derivate (z.B. 2-Ethylhexyl-p-dimethylaminobenzoat oder p-Dimethylaminobenzoësäureoctylester), Methoxy-zimtsäure und ihre Derivate (z.B. 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester), Benzophenone (z.B. Oxybenzon, 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon), Dibenzoylmethane, Salicylatester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure, 1-(4-tert.Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)-propan-1,3-dion, 3-(4'-Methyl)benzyliden-bornan-2-on, Methyl-benzylidencampher und dergleichen. Weiterhin geeignet sind auch feindisperse Metalloxide bzw. Salze, wie beispielsweise Titandioxid, Zinkoxid, Eisenoxid, Aluminiumoxid, Ceroxid, Zirkoniumoxid, Silicate (Talc) und Bariumsulfat. Schließlich kommen auch sekundäre Lichtschutzmittel vom Typ der Antioxidantien in Betracht, wie etwa Superoxid-Dismutase, Tocopherole (Vitamin E) und Ascorbinsäure (Vitamin C).

Als **Farbstoffe** können die für kosmetische Zwecke geeigneten und zugelassenen Substanzen verwendet werden, wie sie beispielsweise in der Publikation "Kosmetische Färbemittel" der Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Verlag Chemie, Weinheim, 1984, S.81-106 zusammengestellt sind. Diese Farbstoffe werden üblicherweise in Konzentrationen von 0,001 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Mischung, eingesetzt.

Der Gesamtanteil der Hilfs- und Zusatzstoffe kann 1 bis 50, vorzugsweise 5 bis 40 Gew.-% - bezogen auf die Mittel - betragen. Die Herstellung der Mittel kann durch übliche Kalt- oder Heißprozesse erfolgen; vorzugsweise arbeitet man nach der Phaseninversionstemperatur-Methode.

**Beispiele**

Ein Panel bestehend aus 15 weiblichen Probanden im Alter zwischen 35 und 50 Jahren wurde über einen Zeitraum von 28 Tagen einer täglichen Exposition mit verschiedenen Glucanen ausgesetzt. Hierzu wurden O/W-Hautcremes der folgenden Zusammensetzung durch Vermischen der Phasen I und II bei 95°C hergestellt:

Phase I : Cetylstearylalkohol	: 8,0 Gew.-%	Phase II : Glycerin	: 6,0 Gew.-%
Ceteareth-12	: 1,5 Gew.-%	Glucan* :	20,0 Gew.-%
Ceteareth-20	: 1,5 Gew.-%	Wasser	: 38,0 Gew.-%
Cetearyl Isononanoate	: 15,0 Gew.-%		
Paraffinöl, dickflüssig	: 5,0 Gew.-%		
Baysilonöl M 300	: 5,0 Gew.-%		
		*) 1 Gew.-% AS in Wasser	
	: 36,0 Gew.-%		: 64,0 Gew.-%

Die Probanden wendeten die Hautcremes täglich vor dem Zubettgehen an. Im Abstand von 7 Tagen wurde jeweils am darauffolgenden Morgen die Zahl, Tiefe und Länge der Hautfalten mittels Profilometrie einer ausgesuchten Hautpartie bestimmt, nämlich eines vertikalen Streifens von 2 cm Breite und 5 cm Länge, dessen obere linke und rechte Begrenzung sich ergibt, wenn man von der Nasenwurzel eine Horizontale zieht, von dieser zum rechten Auge hin 2 bzw. 4 cm abträgt und die beiden resultierenden Punkte im Winkel von 270° jeweils 2 cm verlängert. Das dimensionslose Produkt aus Tiefe, Anzahl und Länge der Hautfalten am Tage vor dem Beginn der Exposition wurde als Standard (= 100 %) gesetzt und alle folgenden Messungen darauf bezogen. Gleichzeitig wurde die Hautrauhigkeit von den Probanden subjektiv auf einer Skala von 0 = „unverändert“ bis 3 = „stark verbessert“ bewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Die Beispiele 1 bis 3 sind erfindungsgemäß, die Beispiele V1 bis V4 dienen zum Vergleich.

Man erkennt, daß die wasserlöslichen  $\beta$ -Glucane der Erfindung nicht nur den Vorteil der besseren Formulierbarkeit besitzen, sondern zudem auch eine höhere Wirksamkeit als bekannte Glucane des Stands der Technik aufweisen.

**Tabelle 1:**  
Hautalterung und Hautrauhigkeit

<b>Bsp.</b>	<b>Glucan</b>	<b>Hautalterung nach [d] in [%]</b>					<b>Hautrauhigkeit nach [d]</b>				
		<b>0</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>21</b>	<b>28</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>21</b>	<b>28</b>
1	Schizophyllan <sup>1)</sup>	100	98	95	90	86	0	0	1	2	3
2	Krestin <sup>2)</sup>	100	99	96	92	88	0	0	0	1	2
3	Sclereoglucan <sup>3)</sup>	100	100	99	96	88	0	0	0	1	2
V1	CM-Glucan <sup>4)</sup>	100	100	99	96	95	0	0	0	1	1
V2	Mannozym <sup>5)</sup>	100	100	100	99	98	0	0	0	1	1
V3	Lichenin <sup>6)</sup>	100	100	100	100	98	0	0	0	0	1
V4	Isolichenin <sup>7)</sup>	100	100	100	100	98	0	0	0	0	1

Legende: 1)  $\beta$ -1,3-/ $\beta$ -1,6-Glucan, Extrakt aus *Schizophyllum Commune*  
 2)  $\beta$ -1,3-/ $\beta$ -1,4-/ $\beta$ -1,6-Glucan-Protein (30 %)-Komplex, Extrakt aus *Conołossus versicolor*  
 3)  $\beta$ -1,3-/ $\beta$ -1,6-Glucan, Extrakt aus *Scleroticum glucanum*  
 4) Carboxymethyliertes  $\beta$ -1,3-Glucan, Extrakt aus *Saccharomyces cervisiae*  
 5)  $\alpha$ -Mannene mit Verzweigungen, Extrakt aus *Saccharomyces cervisiae*  
 6) + 7)  $\beta$ -1,3/ $\beta$ -1,4-Glucan +  $\alpha$ -1,3-/ $\alpha$ -1,4-Glucan-Mischung, Extrakt aus *Cetraria islandica* (Flechtenextrakt)

**Patentansprüche**

- 
1. Verwendung von wasserlöslichen  $\beta$ -Glucanen als Wirkstoffe zur Herstellung von therapeutischen Mitteln zur Hautbehandlung.
  2. Verwendung von wasserlöslichen  $\beta$ -Glucanen als Wirkstoffe zur Herstellung von Mitteln, die der Hautalterung entgegenwirken.
  3. Verwendung von wasserlöslichen  $\beta$ -Glucanen als Wirkstoffe zur Herstellung von Sonnenschutzmitteln.
  4. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als wasserlösliche  $\beta$ -Glucane Extrakte von Basidiomyceten und/oder Ascomyceten einsetzt.
  5. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als wasserlösliche  $\beta$ -Glucane Extrakte der Pilze *Schizophyllum Commune*, *Conolosus versicolor* und/oder *Sclerotium glucanum* einsetzt.
  6. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als wasserlösliche  $\beta$ -Glucane Schizophylan und/oder Krestin einsetzt.
  7. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die  $\beta$ -Glucane in kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zubereitungen einsetzt.
  8. Verwendung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die  $\beta$ -Glucane in Mengen von 0,0001 bis 5 Gew.-% - bezogen auf die Mittel - einsetzt.

**GEÄNDERTE ANSPRÜCHE**

[beim Internationalen Büro am 28.August 1998 (28.08.98) eingegangen;  
ursprüngliche Ansprüche 1-8 durch; neue Ansprüche 1-7 ersetzt (1 Seite)]

---

1. Verwendung von wasserlöslichen  $\beta$ -Glucanen als Wirkstoffe zur Herstellung von Mitteln, die der Hautalterung entgegenwirken.
2. Verwendung von wasserlöslichen  $\beta$ -Glucanen als Wirkstoffe zur Herstellung von Sonnenschutzmitteln.
3. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als wasserlösliche  $\beta$ -Glucane Extrakte von Basidiomyceten und/oder Ascomyceten einsetzt.
4. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als wasserlösliche  $\beta$ -Glucane Extrakte der Pilze *Schizophyllum Commune*, *Conolosus versicolor* und/oder *Scleroticum glucanum* einsetzt.
5. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als wasserlösliche  $\beta$ -Glucane Schizophyllan und/oder Krestin einsetzt.
6. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die  $\beta$ -Glucane in kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zubereitungen einsetzt.
7. Verwendung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die  $\beta$ -Glucane in Mengen von 0,0001 bis 5 Gew.-% - bezogen auf die Mittel - einsetzt.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 98/01202

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K31/715 A61K7/48 A61K7/42

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	P.W.A. MANSELL: "Polysaccharides in skin care" COSMET. TOILET., Vol. 109, no. 9, 1994, page 67,68,70,72 XP002072527 see the whole document ---	1-8
X	US 5 576 015 A (B.A. DONZIS) 19 November 1996 see column 1, line 47-60 see column 4, line 38-46; claims; examples 4,5 ---	1-3,7,8
X	WO 96 28476 A (NORVET RESEARCH PTY. LTD.) 19 September 1996 see paragraph 2-4 see page 9, paragraph 1 see page 32, line 1-20; claims ---	1-8 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

23 July 1998

06/08/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Orviz Diaz, P

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/01202

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	F. ZÜLLI: "Carboxymethylated beta-(1-3)-glucan" COSMET. TOILET., vol. 111, no. 12, 1996, page 91,92,95-98 XP002072528 see the whole document ---	1-3,7,8
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 474 (C-0890), 3 December 1991 & JP 03 204804 A (MITSUI TOATSU CHEM INC;OTHERS: 01), 6 September 1991, see abstract ---	1,7,8
X	US 4 833 131 A (D.L. WILLIAMS) 23 May 1989 see claims ---	1,7,8
X	US 5 135 920 A (T. KANAMARU) 4 August 1992 see column 1, line 1-20 see column 2, line 29-68 ---	1,7,8
X	EP 0 520 112 A (JAPAN FINE CHEMICAL CO., LTD ) 30 December 1992 see the whole document ---	1,7,8
A	WO 95 22310 A (CIBA-GEIGY AG) 24 August 1995 see page 2, line 7-18 see page 5, paragraph 1; claims 1,15 ---	1-8
A	J. NAKAYAMA: "Effects of krestin (PSK) on tumorigenesis induced by two-stage and complete chemical carcinogenesis" FILE MEDLINE, STN INTERNATIONAL, KARLSRUHE, AN=94209497, XP002072529 see abstract & J. DERMATOL., 21(1), 5-13, 1994, ---	6
A	D. PATON: "Oats: Chemistry, technology and potential uses in the cosmetic industry" COSMET. TOILET., vol. 110, March 1995, pages 63-70, XP002072530 see page 68-69 -----	1-8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/01202

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 5576015	A 19-11-1996	US US	5702719 A 5705184 A	30-12-1997 06-01-1998
WO 9628476	A 19-09-1996	AU CA EP GB	4871596 A 2214899 A 0815144 A 2314850 A	02-10-1996 19-09-1996 07-01-1998 14-01-1998
US 4833131	A 23-05-1989	US US AU AU CA DE DK EP FI JP JP US US WO US US	4739046 A 4975421 A 599045 B 6229686 A 1337408 A 3683479 A 198587 A 0232405 A 871718 A,B 2550332 B 63500805 T 4761402 A 4818752 A 8701037 A 4877777 A 4900722 A	19-04-1988 04-12-1990 12-07-1990 10-03-1987 24-10-1995 27-02-1992 18-06-1987 19-08-1987 16-04-1987 06-11-1996 24-03-1988 02-08-1988 04-04-1989 26-02-1987 31-10-1989 13-02-1990
US 5135920	A 04-08-1992	CA JP	2002814 A 2223525 A	16-05-1990 05-09-1990
EP 520112	A 30-12-1992	CA JP JP GR US DK	2044795 A 2681527 B 3240730 A 3015370 T 5126135 A 520112 T	18-12-1992 26-11-1997 28-10-1991 30-06-1995 30-06-1992 15-05-1995
WO 9522310	A 24-08-1995	AU AU BR EP GB	686327 B 1664995 A 9506829 A 0746307 A 2286530 A,B	05-02-1998 04-09-1995 30-09-1997 11-12-1996 23-08-1995

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/01202

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9522310 A		JP 9508909 T ZA 9501320 A	09-09-1997 18-08-1995

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

I nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01202

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 6 A61K31/715 A61K7/48 A61K7/42

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
 IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>2</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	P.W.A. MANSELL: "Polysaccharides in skin care" COSMET. TOILET., Bd. 109, Nr. 9, 1994, Seite 67,68,70,72 XP002072527 siehe das ganze Dokument ---	1-8
X	US 5 576 015 A (B.A. DONZIS) 19.November 1996 siehe Spalte 1, Zeile 47-60 siehe Spalte 4, Zeile 38-46; Ansprüche; Beispiele 4,5 ---	1-3,7,8
X	WO 96 28476 A (NORVET RESEARCH PTY. LTD.) 19.September 1996 siehe Absatz 2-4 siehe Seite 9, Absatz 1 siehe Seite 32, Zeile 1-20; Ansprüche ---	1-8

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

: Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert.  
aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen. oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23.Juli 1998

06/08/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Orviz Diaz, P

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

I. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01202

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	F. ZÜLLI: "Carboxymethylated beta-(1-3)-glucan" COSMET. TOILET., Bd. 111, Nr. 12, 1996, Seite 91, 92, 95-98 XP002072528 siehe das ganze Dokument ---	1-3, 7, 8
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 474 (C-0890), 3. Dezember 1991 & JP 03 204804 A (MITSUI TOATSU CHEM INC; OTHERS: 01), 6. September 1991, siehe Zusammenfassung ---	1, 7, 8
X	US 4 833 131 A (D.L. WILLIAMS) 23. Mai 1989 siehe Ansprüche ---	1, 7, 8
X	US 5 135 920 A (T. KANAMARU) 4. August 1992 siehe Spalte 1, Zeile 1-20 siehe Spalte 2, Zeile 29-68 ---	1, 7, 8
X	EP 0 520 112 A (JAPAN FINE CHEMICAL CO., LTD ) 30. Dezember 1992 siehe das ganze Dokument ---	1, 7, 8
A	WO 95 22310 A (CIBA-GEIGY AG) 24. August 1995 siehe Seite 2, Zeile 7-18 siehe Seite 5, Absatz 1; Ansprüche 1, 15 ---	1-8
A	J. NAKAYAMA: "Effects of krestin (PSK) on tumorigenesis induced by two-stage and complete chemical carcinogenesis" FILE MEDLINE, STN INTERNATIONAL, KARLSRUHE, AN=94209497, XP002072529 siehe Zusammenfassung & J. DERMATOL., 21(1), 5-13, 1994, ---	6
A	D. PATON: "Oats: Chemistry, technology and potential uses in the cosmetic industry" COSMET. TOILET., Bd. 110, März 1995, Seiten 63-70, XP002072530 siehe Seite 68-69 -----	1-8

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01202

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5576015	A	19-11-1996		US 5702719 A		30-12-1997
				US 5705184 A		06-01-1998
WO 9628476	A	19-09-1996		AU 4871596 A		02-10-1996
				CA 2214899 A		19-09-1996
				EP 0815144 A		07-01-1998
				GB 2314850 A		14-01-1998
US 4833131	A	23-05-1989		US 4739046 A		19-04-1988
				US 4975421 A		04-12-1990
				AU 599045 B		12-07-1990
				AU 6229686 A		10-03-1987
				CA 1337408 A		24-10-1995
				DE 3683479 A		27-02-1992
				DK 198587 A		18-06-1987
				EP 0232405 A		19-08-1987
				FI 871718 A, B		16-04-1987
				JP 2550332 B		06-11-1996
				JP 63500805 T		24-03-1988
				US 4761402 A		02-08-1988
				US 4818752 A		04-04-1989
				WO 8701037 A		26-02-1987
				US 4877777 A		31-10-1989
				US 4900722 A		13-02-1990
US 5135920	A	04-08-1992		CA 2002814 A		16-05-1990
				JP 2223525 A		05-09-1990
EP 520112	A	30-12-1992		CA 2044795 A		18-12-1992
				JP 2681527 B		26-11-1997
				JP 3240730 A		28-10-1991
				GR 3015370 T		30-06-1995
				US 5126135 A		30-06-1992
				DK 520112 T		15-05-1995
WO 9522310	A	24-08-1995		AU 686327 B		05-02-1998
				AU 1664995 A		04-09-1995
				BR 9506829 A		30-09-1997
				EP 0746307 A		11-12-1996
				GB 2286530 A, B		23-08-1995

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

I. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01202

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9522310 A		JP 9508909 T ZA 9501320 A	09-09-1997 18-08-1995

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

### **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ~~FADED TEXT OR DRAWING~~**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ~~GRAY SCALE DOCUMENTS~~**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)